



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Tamoxifen pharmacogenetics and pharmacokinetics in early breast cancer

Sanchez Spitman, A.B.

Citation

Sanchez Spitman, A. B. (2021, February 18). *Tamoxifen pharmacogenetics and pharmacokinetics in early breast cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3142390>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3142390>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <https://hdl.handle.net/1887/3142390> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Sanchez Spitman, A.B.

Title: Tamoxifen pharmacogenetics and pharmacokinetics in early breast cancer

Issue Date: 2021-02-18

Resumen

Durante más de 40 años, el modulador selectivo del receptor de estrógenos tamoxifeno ha sido la piedra angular de la terapia endocrina para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos. Sin embargo, todavía se observa una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento, ya que la recurrencia de la enfermedad ocurre en casi el 30% de las pacientes con cáncer de mama. El tamoxifeno tiene un metabolismo complejo y se metaboliza principalmente por la enzima CYP2D6, entre otros, en endoxifeno, el metabolito más activo del tamoxifeno. La enzima CYP2D6 está codificada por el gen altamente polimórfico *CYP2D6*. Hasta la fecha, hay muchas variantes que codifican alelos completamente funcionales o no funcionales, o variaciones con actividad enzimática disminuida. Al mismo tiempo, los individuos pueden clasificarse en diferentes fenotipos de *CYP2D6* de acuerdo con las combinaciones de estas variantes. Comúnmente, los pacientes pueden clasificarse en cuatro fenotipos de *CYP2D6*: metabolizador ultrarrápido (UM), metabolizador normal (NM; que anteriormente se conocía como metabolizado extenso (EM)), metabolizador intermedio (IM) y metabolizador pobre (PM).

En la búsqueda de una manera de individualizar la terapia endocrina con tamoxifeno, se propuso el genotipado de *CYP2D6* como una herramienta potencial. De hecho, la asociación entre los resultados de supervivencia clínica y el papel de los polimorfismos del *CYP2D6* en pacientes con cáncer de mama que reciben tamoxifeno ha sido una discusión en curso y se han publicado muchos estudios que afirman asociaciones tanto negativas como positivas. En teoría, los pacientes que son *CYP2D6* PM y IM alcanzan concentraciones más bajas de endoxifeno debido a la actividad enzimática CYP2D6 disminuida o casi ausente. En consecuencia, se supone que estas personas tienen una mayor probabilidad de recaída del cáncer de mama debido a la menor exposición antiestrogénica (por ejemplo, concentraciones más bajas de endoxifeno) en comparación con NM (anteriormente EM).

Esta tesis se centra en evaluar la influencia de diversas variaciones genéticas involucradas en el metabolismo del tamoxifeno, definidas como concentraciones y proporciones metabólicas (MR), y su impacto en el resultado de supervivencia clínica en pacientes con cáncer de mama temprano tratados con tamoxifeno. Además, también se investiga el efecto de los polimorfismos relevantes de la vía metabólica del tamoxifeno en la variabilidad explicada entre los pacientes.

Metabolismo y eficacia del tamoxifeno: más allá del genotipado de CYP2D6

El tamoxifeno es un medicamento con una ruta metabólica compleja en la que están implicadas muchas enzimas. El genotipado de *CYP2D6* se ha propuesto como una forma de guiar la eficacia del tamoxifeno. Sin embargo, la principal limitación de

este predictor es el hecho de que *CYP2D6* solo explica parcialmente la variabilidad observada del metabolismo del tamoxifeno. En consecuencia, otros factores que podrían influir en el metabolismo del tamoxifeno también son relevantes para mejorar el conocimiento sobre la variabilidad del tamoxifeno. En el **capítulo 2**, se escribió una revisión sistemática que resume los factores genéticos y no genéticos que afectan al metabolismo del tamoxifeno.

En el **capítulo 3**, examinamos la asociación entre el rs5758550 con el alelo *CYP2D6*2*. Generalmente, *CYP2D6*2* se considera una variante completamente funcional. Sin embargo, en la literatura se ha sugerido que esto solamente ocurre en presencia del polimorfismo rs5758550. Para investigar esta hipótesis, “reclasificamos” a todos los individuos *CYP2D6*2* de un cohorte de pacientes con cáncer de mama que recibieron tamoxifeno en un fenotipo de *CYP2D6* con una actividad disminuida, según la presencia o ausencia de rs5758550. Sin embargo, la inter-variabilidad explicada de las concentraciones de endoxifeno y otros metabolitos (R^2) después de esta “reclasificación” no mejoró. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones medias de los niveles de tamoxifeno y sus metabolitos al comparar pacientes *CYP2D6*2* con y sin rs5758550. Estos resultados sugieren que rs5758550 no conduce a una mejor predicción de las concentraciones de tamoxifeno así como no mejora la variabilidad entre pacientes.

El **Capítulo 4** describe el impacto de *CYP3A4*22* y *CYP3A5*3* y su efecto combinado sobre las concentraciones de tamoxifeno y metabolitos. Mientras *CYP3A4*22* tiene una actividad enzimática disminuida, *CYP3A5*3* se describe como alelo no funcional. En este estudio, los pacientes *CYP3A4*22* alcanzaron concentraciones significativamente más altas de tamoxifeno, NDM-tamoxifeno y 4-hidroxi-tamoxifeno, mientras que se observó una tendencia a niveles elevados de endoxifeno. En cambio, en alelo *CYP3A5*3* apenas se observaron diferencias en las concentraciones medias. Estos resultados sugieren que ambos genotipos tienen un efecto menor sobre el metabolismo de tamoxifeno.

En el **capítulo 5**, analizamos por primera vez el rol de rs6839 y rs1042157 de la región no traducida 3' de *SULT1A1* en el metabolismo del tamoxifeno y la supervivencia libre de recaídas. Con este fin, los pacientes se clasificaron acorde al efecto combinado de ambos polimorfismos sobre la actividad enzimática de *SULT1A1* y se formaron tres grupos (actividad alta, intermedia y baja). En este estudio, el grupo de actividad baja tuvo una mejor supervivencia en comparación con los grupos de actividad alta e intermedia (HR: 0.297; IC 95%: 0.088-1.000; valor p: 0.05). Estos resultados se aplicaron a la región no traducida de 3' de *SULT1A1* y, según nuestro conocimiento, ningún otro estudio mostró esta asociación o incluso analizó estas variantes genéticas y resultados clínicos.

El **capítulo 6** explora el efecto de los genotipos *CYP2C19*2* y *CYP2C19*17*

sobre el metabolismo del tamoxifeno y la supervivencia clínica. En este caso, no hay diferencias en las concentraciones medias o MR de tamoxifeno y sus metabolitos. Además, no encontramos diferencias estadísticas en términos de supervivencia. Estos resultados sugieren que ambos genotipos podrían tener un efecto pequeño en el metabolismo del tamoxifeno, pero su impacto podría no ser clínicamente relevante. En el **capítulo 7**, evaluamos el papel de la monitorización terapéutica de fármacos en función de los niveles de concentración de endoxifeno mediante el uso de límites terapéuticos extraídos de la literatura (5.9 ng/ml, 5.2 ng/ml y 3.3 ng/ml). Además, realizamos una regresión logística para estimar la probabilidad de recurrencia y la contrastamos con las concentraciones de endoxifeno. En este estudio, no se observó ningún efecto estadísticamente significativo. En consecuencia, estos hallazgos podrían indicar, por lo tanto, un valor limitado de la monitorización terapéutica de fármacos basado en los niveles de concentración de endoxifeno mediante el uso de límites terapéuticos para guiar la eficacia del tamoxifeno.

En el **capítulo 8**, se presentan los resultados del estudio prospectivo CYPTAM. En este estudio, se reclutó a un total de 667 pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno adyuvante. El resultado principal en este estudio no mostró asociaciones entre el genotipo *CYP2D6* (UMs / EMs versus hetEM / IMs / PMs) y supervivencia libre de recaídas. Adicionalmente, no encontramos ningún tipo de asociación entre las concentraciones de endoxifeno y supervivencia clínica.

En el **capítulo 9**, utilizamos otro enfoque para identificar nuevos polimorfismos genéticos asociados con las concentraciones de endoxifeno y supervivencia clínica. Con este fin, realizamos un estudio de asociación completo de genoma (GWAS) para el cual se analizaron 608 pacientes holandeses del estudio CYPTAM. Como resultados, la mayoría del polimorfismo genético se localizó en los genes *TCF20* y *WBP2NL*. En este GWAS, encontramos dos variantes que se asociaron en gran medida con una peor supervivencia clínica: rs77693286 y rs6790761 localizados en el gen *LPP* (HR: 18.3).

Tamoxifeno: el futuro de una contradicción en farmacogenética

El tamoxifeno se ha recetado durante muchas décadas en pacientes con cáncer de mama. A pesar de su descubrimiento accidental, el tamoxifeno es un ejemplo singular de un desarrollo exitoso de fármacos. Sin embargo, todavía falta una manera decisiva de personalizar la terapia con tamoxifeno. Si bien genotipado de *CYP2D6* o concentraciones de endoxifeno se han propuesto como formas de individualizar el tratamiento con tamoxifeno, la evidencia actual sugiere que ambos predictores podrían no ser la respuesta esperada. En cualquier caso, el tamoxifeno ha demostrado ser un excelente fármaco y se deben realizar investigaciones adicionales para continuar la búsqueda de otros posibles predictores para anticipar la eficacia del tamoxifeno.